

Pathologe 2017 · 38:149–155
 DOI 10.1007/s00292-017-0298-5
 Online publiziert: 12. Mai 2017
 © Der/die Autor(en) 2017. Dieser Artikel ist
 eine Open-Access-Publikation.

Schwerpunktherausgeber
 A. Hartmann, Erlangen
 S. Lax, Graz
 A. Agaimy, Erlangen



S. F. Lax

Institut für Pathologie, LKH Graz Süd-West, Standort West, Graz, Österreich

Familiäres Mamma- und Ovarialkarzinom

Hintergrund

Es wird angenommen, dass etwa 5–10 % aller Mamma- bzw. Ovarialkarzinome hereditär verursacht sind und demzufolge die erkrankten Frauen eine positive Familienanamnese aufweisen. Mamma- bzw. Ovarialkarzinome sind mit einer Reihe von Keimbahnmutationen assoziiert, von denen den Mutationen in den BRCA1- und -2-Genen die größte Bedeutung zukommt [13]. Bei den BRCA1- und BRCA2-Syndromen können die Patientinnen an beiden Malignomen erkranken. Diese Syndrome sind außerdem durch eine Häufung von Mamma- und Ovarialkarzinomen in der Familie charakterisiert, wobei auch Männer an einem Mammakarzinom erkranken können. Gegenüber der allgemeinen Bevölkerung ist die Häufigkeit von Mamma- und Ovarialkarzinomen deutlich erhöht und durch ein früheres Erkrankungsalter charakterisiert. Das Mammakarzinom kommt in einer Reihe weiterer hereditärer Tumorsyndrome gehäuft vor (■ Tab. 1), das Ovarialkarzinom scheint auf die BRCA1- und BRCA2-Syndrome sowie das Lynch(HNPCC)-Syndrom beschränkt zu sein [11].

BRCA1- und BRCA2-Syndrome

Diese Syndrome sind durch Keimbahnmutationen in den BRCA1- und BRCA2-Genen verursacht und durch das gehäufte Auftreten von Mamma- und Ovarialkarzinomen sowie speziell beim BRCA2-Syndrom durch Karzinome in weiteren Organen charakterisiert [6, 12]. Eine definitive Diagnose erfordert eine

genetische Untersuchung des Patienten bzw. Probanden. Das relative Risiko von Verwandten ersten Grades von Mamma- bzw. Ovarialkarzinompatientinnen liegt bei 1,8 bis 2,2 und erhöht sich mit zunehmendem Lebensalter. Trotz Ähnlichkeiten unterscheiden sich die BRCA1- und BRCA2-Syndrome u. a. durch ihr Spektrum an möglichen weiteren Tumorerkrankungen.

BRCA1 und BRCA2: Zwei Tumorsuppressor-Gene mit ähnlicher Funktion

Die BRCA1- und BRCA2-Gene unterscheiden sich zwar hinsichtlich ihrer Struktur und Lokalisation, besitzen aber eine ähnliche Funktion. BRCA1 findet sich auf 17q21, BRCA2 auf 13q12.31 [6, 12, 22]. Das BRCA1-Gen besteht aus 23 Exons und kodiert für ein 208-Kilodalton-Protein, das aus 1863 Aminosäu-

Tab. 1 Familiäre Tumorsyndrome mit gehäufterem Auftreten von Mammakarzinomen

Syndrom	Gen	Lokalisation	Assoziierte Tumoren
BRCA1-Syndrom	BRCA1	10q	Mammakarzinom Ovarial-, Tuben-, bzw. Peritonealkarzinom Hepatozelluläres Karzinom Endometriumkarzinom Zervixkarzinom
BRCA2-Syndrom	BRCA2	13q	Mammakarzinom (bei Frauen und Männern) Ovarial-, Tuben-, bzw. Peritonealkarzinom Prostatakarzinom Pankreaskarzinom Gallenblasenkarzinom Magenkarzinom Malignes Melanom
Li-Fraumeni-Syndrom	p53	17p	Mammakarzinom Sarkome Hirntumoren Nebennierenrindencarzinom Leukämie
Cowden-Syndrom	PTEN	10q	Mammakarzinom Hauttumoren Schilddrüsenkarzinom Kleinhirntumor Kolonkarzinom
Peutz-Jeghers-Syndrom	STK1	19p	Mammakarzinom Dünndarmkarzinom Ovarialtumoren Zervixkarzinom Hodentumoren Pankreaskarzinom
Ataxia telangiectasia	ATM	11q	Mammakarzinom

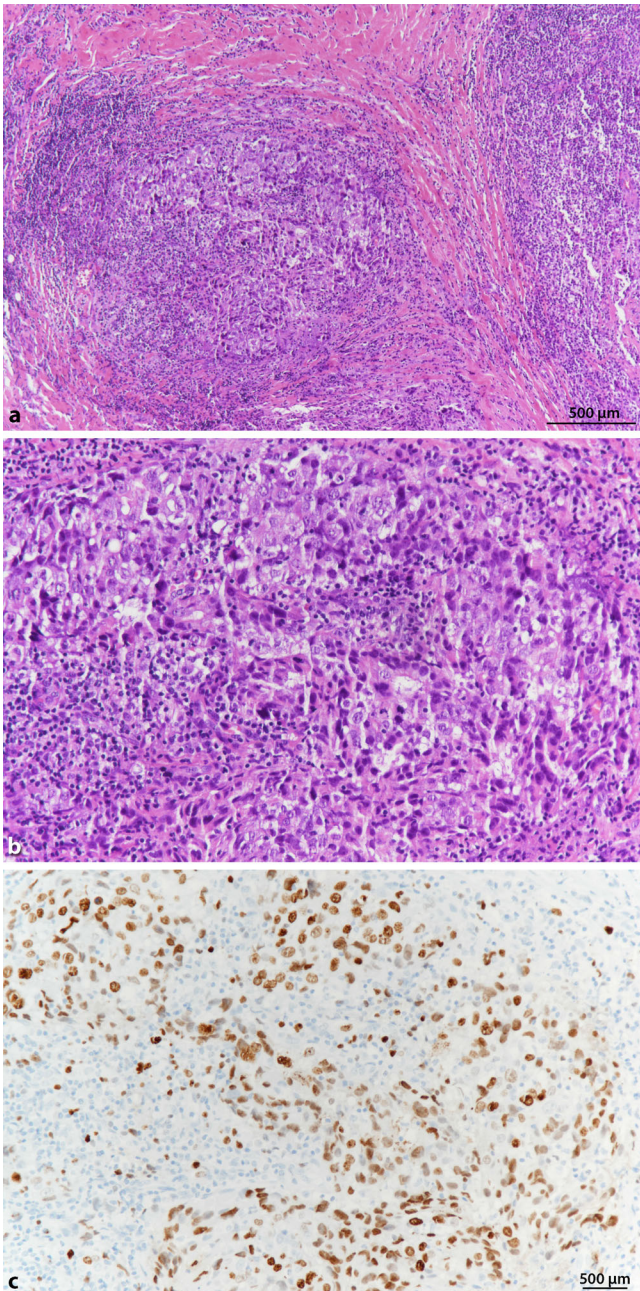


Abb. 1 ◀ Mammarkarzinom mit medullären Eigenschaften, charakterisiert durch einen syncytialen Bau und ein expansives Wachstum mit gut umschriebenen Grenzen (a). Auffallend sind die hochgradige nukleäre Atypie und die zahlreichen intraepithelialen Lymphozyten (b). Dieser Karzinomtyp ist typischerweise tripelnegativ (nicht im Bild) und zeigt einen sehr hohen Ki67-Färbeindex (c)

ren besteht. Es besitzt einige wesentliche Phosphorylierungsstellen, u. a. für die Proteine CHEK2 und ATM [17, 26]. Das BRCA2-Gen besteht aus 27 Exons und kodiert für ein Protein mit 3418 Aminosäuren mit Phosphorylierungsstellen für CDK2 und besitzt die Fähigkeit, mit PALP2 zu interagieren („partner and localizer of BRCA2“). Diese Interaktion macht eine Verbindung zwischen BRCA1 und BRCA2 während der homologen rekombinanten Reparatur (HRR) möglich [26].

BRCA1 und BRCA2 werden als Tumorsuppressor-Gene klassifiziert, deren Hauptfunktion in der Reparatur beschädigter DNA liegt. BRCA1 und BRCA2 sind Teile eines Proteinkomplexes, der Doppelstrangbrüche in der DNA repariert und zu dem auch RAD51 zählt. Der Komplex interagiert außerdem mit CHECK2, ATM und dem Fanconi-Anämie-Komplex [21]. Durch die Alteration von BRCA1 bzw. BRCA2 beispielsweise infolge einer Mutation können derartige DNA-Schädigungen persistieren und zur Akkumulation weiterer genetischer Ver-

änderungen führen, wodurch die nachfolgende Entstehung von Neoplasien begünstigt wird [29]. Für BRCA1 sind über 1700 Mutationen bekannt, für BRCA2 etwa 2000, welche aber zu einem großen Teil als Varianten unbekannter Signifikanz (VUS) eingestuft werden. Missensemutationen sowie Deletionen und Insertionen sowohl in den Introns als auch innerhalb des Leserahmens können die Proteinfunktion wesentlich beeinflussen [8, 17]. Daneben kennt man auch normale alternative Transskripte für BRCA1 und BRCA2.

BRCA1-Syndrom

Das BRCA1-Syndrom ist durch Mamma- und Ovarialkarzinome, zusätzlich durch Karzinome des Kolons, der Leber, des Endometriums und der Zervix charakterisiert. Die Häufigkeit einer BRCA1-Mutation in der Bevölkerung liegt bei etwa 1:900, in bestimmten Populationen ist sie jedoch wesentlich höher und liegt bei 1:100 [30]. Die Wahrscheinlichkeit einer Mutation steigt mit der Anzahl an Brustkrebsfällen in einer Familie, insbesondere mit Auftreten vor dem 60. Lebensjahr und steigt weiter durch die Kombination mit Ovarialkarzinomen und männlichen Mammarkarzinomen. Die betroffenen Frauen erkranken typischerweise vor dem 40. Lebensjahr, ein späteres Auftreten der Tumorerkrankung ist auch möglich. Auch Ovarialkarzinome treten gehäuft bereits vor dem 50. Lebensjahr auf. Das Risiko, an Karzinomen des Kolons, der Zervix bzw. des Endometriums, des Pankreas und der Prostata zu erkranken, ist gegenüber der Normalbevölkerung um das 2- bis 4-fache erhöht [12].

BRCA2-Syndrom

Neben den Ähnlichkeiten zum BRCA1-Syndrom ist es durch eine häufige Entwicklung männlicher Mammarkarzinome und das Auftreten weiterer extragenitaler Tumoren charakterisiert. Dazu zählen Tumoren des pankreatobiliären Systems, der Prostata, des Magens sowie maligne Melanome. Vor allem das exzessiv erhöhte Risiko für das männliche Mammarkarzinom ist ein wesentliches Charakteristikum des BRCA2-

Syndroms. Die Häufigkeit liegt knapp über jener des BRCA1-Syndroms und ist wiederum in einzelnen Populationen wie Ashkenasim und Isländern auf 1:200 bis 1:70 erhöht. Gegenüber dem BRCA1-Syndrom treten Ovarialkarzinome etwa eine Dekade später auf, wohingegen Mammakarzinome in der gleichen Altersperiode, d. h. gehäuft ab dem 30. Lebensjahr auftreten.

Histopathologie der BRCA1- und BRCA2-assoziierten Tumoren

Die histopathologische Differenzierung der Organtumoren zeigt keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden BRCA-Syndromen. Die mit BRCA-Keimbahnmutationen assoziierten Mammakarzinome sind häufig aber nicht ausschließlich triplenegativ bzw. in der Gruppe mit schwach positivem Östrogenrezeptor („ERlow“) vorzufinden [27]. Die häufige Vergesellschaftung mit Karzinomen mit medullären Eigenschaften (▣ Abb. 1) wurde in aktuellen Arbeiten relativiert [14, 15]. Auch Karzinome ohne speziellen Typ (NST) kommen in nicht unbeträchtlicher Zahl bei BRCA1- und BRCA2-Mutationsträgerinnen vor. Typischerweise zeigen die Mammakarzinome keine Assoziation mit einem duktalem Carcinoma in situ [12]. Dies spricht dafür, dass sie sehr rasch aus Vorstufen entstehen und diese quasi überwuchern.

Bei Ovarialkarzinomen überwiegt das schlecht differenzierte („high grade“) seröse Karzinom (▣ Abb. 2), aber auch andere histologische Typen wurden beschrieben, wenngleich mit seltenerem Auftreten als in der sporadischen Situation [31]. Wahrscheinlich sind viele der anderen histologischen Typen seröse Karzinome mit mehrdeutigen („ambiguous“) histologischen Mustern, wie dies im Endometrium beschrieben wurde [9]. Diese können mittlerweile mithilfe der Immunhistochemie (Positivität für WT1, diffuse Positivität oder Negativität für p53) wesentlich sicherer als seröse Karzinome typisiert werden. Dazu zählen auch seröse Karzinome, die histomorphologisch endometrioiden und transitionalzelligen Karzinomen ähneln (SET) und daher in der Vergangenheit

Pathologe 2017 · 38:149–155 DOI 10.1007/s00292-017-0298-5
© Der/die Autor(en) 2017. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

S. F. Lax

Familiäres Mamma- und Ovarialkarzinom

Zusammenfassung

Hereditäre Mamma- und Ovarialkarzinome kommen speziell bei Keimbahnmutationen der Breast-Cancer(BRCA)-1- und -2-Gene vor, daneben bei einer Reihe anderer Syndrome wie z. B. Li-Fraumeni und Peutz-Jeghers. Durch ihre spezielle Rolle in der DNA-Reparatur kommt es bei einem funktionellen Ausfall der BRCA1- und -2-Proteine infolge Mutation zu einer Akkumulation von Mutationen in anderen Genen und zur Tumorentstehung bereits in jüngerem Alter. Trotz einzelner spezifischer Mutationen zeigt sich bei BRCA1 und -2 eine unregelmäßige Verteilung der Mutationen jeweils über das gesamte Gen ohne spezielle Hotspots. Bei Keimbahnmutationen von BRCA1 und -2 treten Mamma- und Ovarialkarzinome gegenüber der Normalbevölkerung um ein Vielfaches häufiger auf. Mammakarzinome finden sich bei beiden Syndromen gehäuft ab dem 30. Lebensjahr, Ovarialkarzinome bei BRCA1 ab dem 40. Lebensjahr und bei BRCA2 ab dem 50. Lebensjahr. Ein Verdacht auf ein BRCA Syndrom besteht bei einer Häufung von Mammakarzinomfällen bei Verwandten ersten Grades speziell bei Auftreten in jungem Alter, bei einer Häufung von Mamma- und

Ovarialkarzinomen sowie bei männlichen Mammakarzinomen. Histopathologisch gibt es beim Mammakarzinom zwar eine Neigung zu Karzinomen mit einer medullären Differenzierung, es können aber auch andere Karzinomtypen, insbesondere ohne speziellen histologischen Typ („no special type“, NST) vorkommen. BRCA-Keimbahnmutationen kommen häufig in triplenegativen Mammakarzinomen vor, eine Assoziation mit einem duktalem Carcinoma in situ (DCIS) ist hingegen selten. Die BRCA-Syndrom-assoziierten Ovarialkarzinome sind häufig schlecht differenzierte („high grade“) seröse Karzinome. Muzinöse Karzinome und Borderlinetumoren sind kaum mit BRCA-Keimbahnmutationen vergesellschaftet. Der Pathologie kommt im Rahmen des multidisziplinären Teams eine spezielle Rolle in der Erkennung möglicher Träger einer Keimbahnmutation zu.

Schlüsselwörter

Erblicher Brustkrebs · Erblicher Eierstockkrebs · BRCA-Keimbahnmutation · Li-Fraumeni-Syndrom · Peutz-Jeghers-Syndrom

Hereditary breast and ovarian cancer

Abstract

Hereditary breast and ovarian carcinomas are frequently caused by germline mutations of the BRCA1 and BRCA2 genes (BRCA1/2 syndromes) and are often less associated with other hereditary syndromes such as Li-Fraumeni and Peutz-Jeghers. The BRCA1/2 proteins have a special role in DNA repair. Therefore, loss of function due to mutation causes an accumulation of mutations in other genes and subsequent tumorigenesis at an early age. BRCA1/2 mutations are irregularly distributed over the length of the genes without hot spots, although special mutations are known. Breast and ovarian cancer occur far more frequently in women with BRCA1/2 germline mutations compared with the general population. Breast cancer occurs increasingly from the age of 30, ovarian cancer in BRCA1 syndrome from the age of 40 and BRCA2 from the age of 50. Suspicion of a BRCA syndrome should be prompted in the case of clustering of breast cancer in 1st degree

relatives, in particular at a young age, if breast and ovarian cancer have occurred, and if cases of male breast cancer are known. Breast carcinomas with medullary differentiation seem to predominate in BRCA syndromes, but other carcinoma types may also occur. BRCA germline mutations seem to occur frequently in triple-negative breast carcinomas, whereas an association with ductal carcinoma in situ (DCIS) is rare. Ovarian carcinomas in BRCA syndromes are usually high-grade serous, mucinous carcinomas and borderline tumors are unusual. Pathology plays a special role within the multidisciplinary team in the recognition of patients with hereditary cancer syndromes.

Keywords

Hereditary breast cancer · Hereditary ovarian cancer · BRCA germline mutation · Li-Fraumeni syndrome · Peutz-Jeghers syndrome

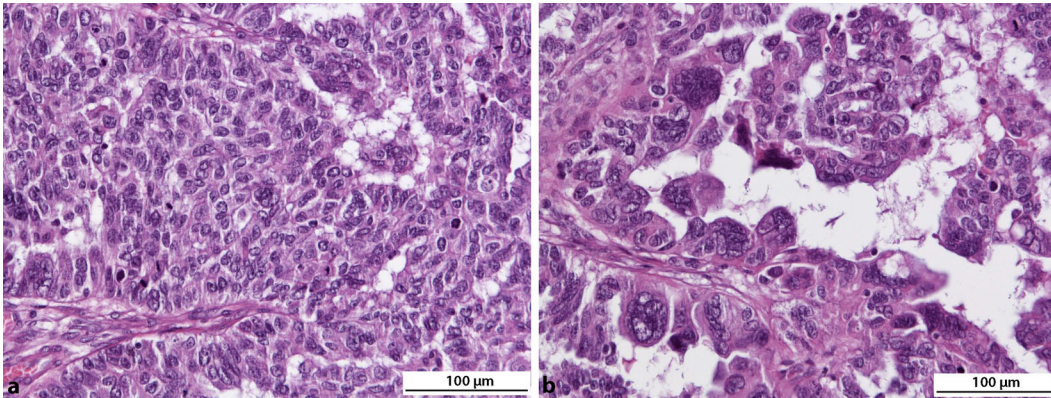


Abb. 2 ◀ Schlecht differenziertes („high grade“) seröses Karzinom des Ovars mit solidem (a) und drüsig-papillärem (b) Wachstum. Auffallend ist die hochgradige nukleäre Atypie (b)

als endometrioid bzw. transitionalzellig klassifiziert wurden [28]. Das transitionalzellige Ovarialkarzinom wurde von der WHO-Klassifikation 2014 aufgrund seiner histologischen, biologischen und immunhistochemischen Ähnlichkeit mit dem serösen High-grade-Karzinom nicht mehr berücksichtigt [18].

Die schlecht differenzierten serösen Karzinome scheinen häufig von der Tube auszugehen und diese neben dem Ovar und dem Peritoneum zu befallen. Für BRCA1 ist ein mutationsspezifischer Antikörper für die Immunhistochemie verfügbar, der sehr zuverlässig zu sein scheint und dessen Anwendung der molekularpathologischen Untersuchung auf DNA-Ebene vorangestellt werden könnte [10, 19]. Muzinöse Karzinome scheinen extrem selten, Borderlinetumoren, Keimstrangstromatumoren und maligne Keimzelltumoren nicht mit BRCA-Mutationen assoziiert zu sein [20]. Die anderen Organtumoren zeigen keine Besonderheiten in ihrer Differenzierung.

Tumorentstehung im Bereich des Fimbrientrichters: Pathogenesemodell für seröse Karzinome

Bei MutationsträgerInnen wurden im Zuge der Aufarbeitung der Präparate nach prophylaktischer Salpingo-oophorektomie im Bereich des Epithels des Fimbrienendes der Tube zufällig atypische Veränderungen entdeckt. Diese wurden ursprünglich als dysplastische Veränderungen beschrieben, später als intraepitheliales Karzinom vom serösen Typ bezeichnet (seröses intraepitheliales Karzinom der Tube, engl. „serous

tubal intraepithelial carcinoma“, STIC; **Abb. 3**; [5, 23]). Auch frühe Stadien seröser Karzinome wurden bei Mutationsträgerinnen zufällig entdeckt und sind in etwa bei 5 % dieser Fälle zu erwarten [3, 25]. Es handelt sich dabei ausschließlich um schlecht differenzierte („high grade“) seröse Karzinome [2]. Ferner konnte gezeigt werden, dass nach prophylaktischer bilateraler Salpingo-oophorektomie BRCA-Mutationsträgerinnen nur in 1 % an serösen Karzinomen erkranken, ohne diese prophylaktische Entfernung aber in 20 %. STIC werden als Vorstufen der serösen Karzinome angesehen, finden sich aber auch in ca. 50 % aller Frauen mit sporadischem Ovarial- bzw. Peritonealkarzinom. Ein STIC ohne positive Peritonealzytologie hat kaum Krankheitswert und sollte auch klinisch hinterfragt werden. STIC sind durch eine kräftige diffuse oder völlig negative p53-Immunhistochemie (mutationsspezifisches Muster) sowie einen hohen Ki67-Färbeindex charakterisiert. p53-Signaturen sind hochgradig p53-positive Epithelien ohne Atypien und ohne vermehrten Ki67-Färbeindex [5].

Mamma- und Ovarialkarzinome im Rahmen weiterer hereditärer Tumorsyndrome

Diese sind in **Tab. 1** angeführt. Beim *Li-Fraumeni-Syndrom* stellen Mammakarzinome mit etwa 30 % aller Tumoren die häufigste Malignomform dar [1]. Auch hierbei scheint es eine familiäre Häufung zu geben. Die Mammakarzinome zeigen keine spezielle Histologie, aber überwiegend eine Her2/neu-Amplifikation, treten überwiegend aber nicht

ausschliesslich vor dem 40. Lebensjahr auf und zeigen eine ungünstige Prognose [32]. Das *Li-Fraumeni-Syndrom* ist durch Keimbahnmutationen des *TP53*-Gens charakterisiert, wobei sich beim Mammakarzinom Mutationen an gewissen Hotspots in der DNA-bindenden Domäne finden. Beim sehr seltenen *Louis-Bar-Syndrom (Ataxia teleangiectatica)*, das durch Keimbahnmutationen des *ATM*-Gens charakterisiert ist, finden sich Mammakarzinome um das 2- bis 3-fache gegenüber der Normalpopulation gehäuft [4]. Die Tumoren treten in jüngerem Alter auf und zeigen keine histopathologischen Spezifika. Beim *Cowden-Syndrom*, das durch Keimbahnmutationen des *PTEN*-Gens verursacht ist, besteht für Frauen ein Risiko von 20–50 %, an einem Mammakarzinom zu erkranken, während das genaue Risiko für Männer nicht bekannt ist [7]. Die Karzinome treten gehäuft multifokal und zu einem Drittel bilateral auf. Die Histologie wurde diskrepant berichtet, einerseits mit Überwiegen von NST-Karzinomen, andererseits mit gehäuftem Auftreten des apokrinen Typs. Eine Her2/neu-Amplifikation scheint sehr selten vorzukommen. Beim *Lynch-Syndrom* scheinen Mammakarzinome nicht gehäuft vorzukommen. Ovarialkarzinome, speziell vom klarzelligem und endometrioiden Typ, finden sich hingegen im Rahmen des Spektrums der Lynch-assoziierten Tumoren [16, 24].

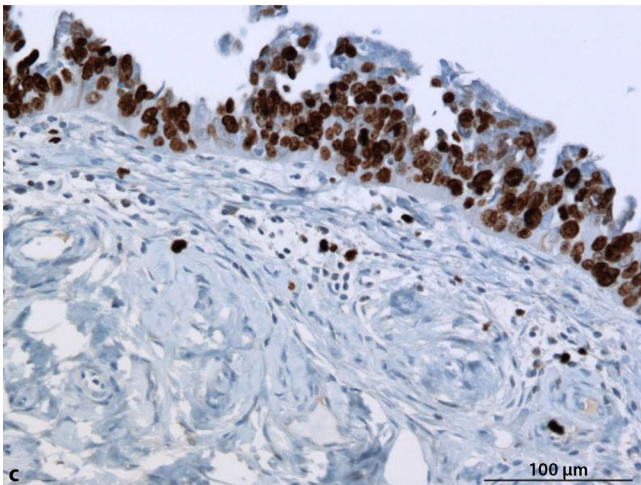
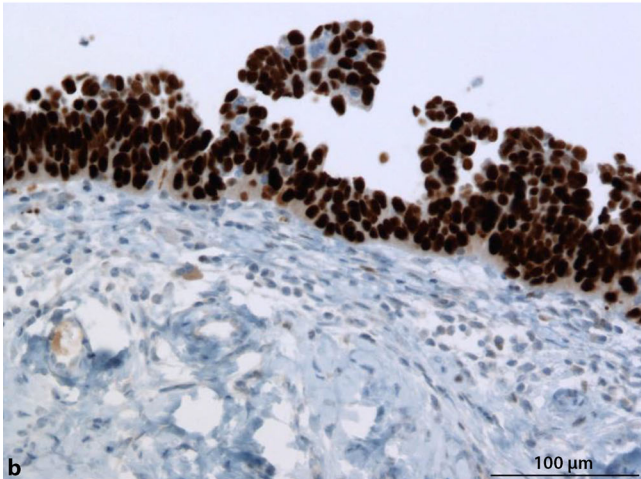
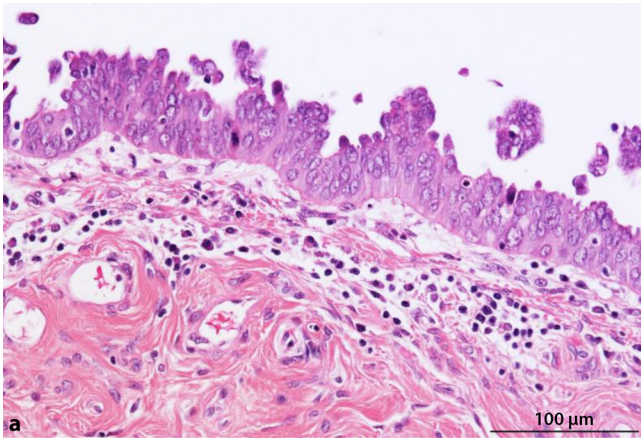


Abb. 3 ◀ Seröses intraepitheliales Karzinom der Tube („serous tubal intraepithelial carcinoma“, STIC), aufgebaut aus atypischen Zellen mit Verlust der Polarität (a). Die p53-Immunhistochemie zeigt ein mutationspezifisches Färbemuster (b), der Ki67-Färbefindex ist sehr hoch (c). (Modifiziert nach [18])

Praktische Aspekte: Genetische Beratung, Mutationstest und Prophylaxe

Als Mitglieder des multidisziplinären Teams und aufgrund ihrer zentralen Rolle bei der Malignomdiagnostik kommt den Pathologen eine besondere Rolle für das Erkennen möglicher Träger von Keimbahnmutationen zu. Dazu ist es erforderlich, dass dem Pathologen ausreichende klinische Informationen zur Verfügung stehen. Die genetische Beratung bzw. die Vernetzung mit humangenetischen Institutionen ist ein erforderlicher Bestandteil von Brustgesundheitszentren. In Deutschland, der Schweiz und Österreich sind Institute für Humangenetik überwiegend an Universitäten bzw. medizinischen Universitäten lokalisiert. Darüber hinaus gibt es in Österreich auch einzelne extrauniversitäre Einrichtungen, die sich mit genetischer Beratung und Analyse beschäftigen. Die Auswahl der Patientinnen für die genetische Beratung obliegt speziell dem multidisziplinären Team (Tumorboard bzw. -konferenz), in dem den unmittelbar behandelnden Disziplinen (Gynäkologie, Chirurgie bzw. interistische Onkologie) eine spezielle Rolle zukommt. Für diese Auswahl werden bestimmte Kriterien herangezogen, die in **Tab. 2** aufgelistet sind. Auf der Homepage der Deutschen Krebsgesellschaft (<https://www.krebsgesellschaft.de>) gibt es eine Checkliste für die Anamnese von Patientinnen mit Mammakarzinom, um die genetische Disposition anhand eines Scores festzulegen (**Abb. 4**). Für die Durchführung einer Keimbahnanalyse ist laut Gentechnikgesetz die schriftliche Zustimmung des Individuums (Patient bzw. Blutsverwandter) unabdingbar. Im Falle einer festgestellten Keimbahnmutation müssen prophylaktische Maßnahmen mit der Patientin besprochen und im multidisziplinären Team abgestimmt werden. Der Befund unterliegt einer erhöhten Form der Datensicherheit. Die prophylaktischen Maßnahmen beinhalten die prophylaktische Salpingo-oophorektomie, die bilaterale subkutane Mastektomie sowie regelmäßige Untersuchung der Organe mit erhöhtem

Tab. 2 Faktoren für die Durchführung einer Mutationsanalyse für BRCA1 und 2. (Aus der Checkliste der DKG, Abb. 4)

Erkrankung vor dem 36. Lebensjahr^a

Bilaterales Mammakarzinom, das erste vor dem 51. Lebensjahr^a

Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinom

Mammakarzinom bei einem männlichen Familienmitglied

^aBetreffend die Patientin, Verwandte ersten Grades und weitere Verwandte der mütterlichen und väterlichen Linie (diese beiden Faktoren haben die höchste Gewichtung)

Checkliste zur Erfassung einer möglichen erblichen Belastung für Brust- und/oder Eierstockkrebs

Name der Patientin: Geburtsdatum:

A. Patient/in und deren Geschwister / Kinder

Auftreten	Anzahl	Gewichtung	Ergebnis
eines Mamma-Karzinoms bei der Patientin vor dem 36. LJ		3	0
eines unilateralen Mamma-Karzinoms bei der Patientin vor dem 51. LJ		2	0
eines bilateralen Mamma-Karzinoms bei der Patientin, das erste vor dem 51. LJ		3	0
eines uni- oder bilateralen Mamma-Karzinoms bei der Patientin nach dem 50. LJ		1	0
eines Ovarial-/Tubenkarzinoms oder einer primären Peritonealkarzinose bei der Patientin		2	0
eines uni- oder bilateralen Mamma-Karzinoms bei dem Patienten (mnl.)		2	0
eines Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten vor dem 36. LJ		3	0
eines unilateralen Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten vor dem 51. LJ		2	0
eines bilateralen Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten, das erste vor dem 51. LJ		3	0
eines uni- oder bilateralen Mamma-Karzinoms bei Schwestern/Töchtern/Nichten nach dem 50. LJ		1	0
eines Mamma-Karzinoms bei Brüdern/Söhnen/Neffen		2	0
eines Ovarial-/Tubenkarzinoms o. einer primären Peritonealkarzinose bei Schwestern/Töchtern/Nichten		2	0
Summe Patient/in und deren Geschwister / Kinder		A	0

B. weitere mütterliche Linie

Auftreten	Anzahl	Gewichtung	Ergebnis
eines Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen vor dem 36. LJ		3	0
eines unilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen vor dem 51. LJ		2	0
eines bilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen, das erste vor dem 51. LJ		3	0
eines uni- oder bilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen nach dem 50. LJ		1	0
eines Mamma-Karzinoms bei einem angehörigen Mann		2	0
eines Ovarial-/Tubenkarzinoms oder einer primären Peritonealkarzinose bei einer Angehörigen		2	0
Summe weitere mütterliche Linie		B	0

C. weitere väterliche Linie

Auftreten	Anzahl	Gewichtung	Ergebnis
eines Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen vor dem 36. LJ		3	0
eines unilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen vor dem 51. LJ		2	0
eines bilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen, das erste vor dem 51. LJ		3	0
eines uni- oder bilateralen Mamma-Karzinoms bei einer Angehörigen nach dem 50. LJ		1	0
eines Mamma-Karzinoms bei einem angehörigen Mann		2	0
eines Ovarial-/Tubenkarzinoms oder einer primären Peritonealkarzinose bei einer Angehörigen		2	0
Summe väterliche Linie		C	0

D. Der höhere Wert aus B und C

D	0
----------	----------

E. Summe aus A und D = Risiko-Score

A+D	0
------------	----------

Ausfüllhinweis

Zunächst wird die Anzahl bekannter Erkrankungsfälle bei den Geschwistern und Kindern, einschließlich der aktuellen Erkrankung der Patientin sowie in der mütterlichen und väterlichen Linie erfragt.

Diese Zahlen werden mit den jeweiligen Gewichtungen multipliziert. Dann wird die Summe aus diesen Ergebnissen errechnet und in die Felder A und B und C eingetragen.

Der höhere der beiden Werte aus den Feldern B und C wird in Feld D eingetragen.

Der Gesamtscore errechnet sich dann aus der Summe der Felder A und D.

Eine Risikoberatung in den ausgewiesenen Zentren ist bei Scores ≥ 3 Punkten zu empfehlen.

Version: 30. März 2016 (C)
Ärztammer Westfalen-Lippe,
Deutsche Krebsgesellschaft,
Deutsche Gesellschaft für Senologie,
Deutsches Konsortium für Erblichen Brust- und Eierstockkrebs

Abb. 4 ▲ Checkliste der Deutschen Krebsgesellschaft zur Erfassung einer möglichen erblichen Belastung für Brust- und/oder Eierstockkrebs. (Mit freundlicher Genehmigung der Deutschen Krebsgesellschaft, www.krebsgesellschaft.de)

Risiko (Prostatauntersuchungen, Koloskopie, Ultraschall Abdomen).

Fazit für die Praxis

- An die Möglichkeit einer hereditären Genese von Mamma- und Ovarialkarzinom sollte bei familiärer Häufung, Auftreten in jungem Alter, bilateralem Mammakarzinom, gemeinsamem Auftreten von Mamma- und Ovarialkarzinom und Erkrankung von Männern gedacht werden.
- Triplenegative Mammakarzinome zeigen eine gehäufte Assoziation mit BRCA-Keimbahnmutationen und sollten daher einer genetischen Beratung zugeführt werden.
- BRCA-assoziierte Ovarialkarzinome sind typischerweise („high grade“) serös und entstehen im Bereich des Fimbrientrichters aus einem Carcinoma in situ (STIC).

- Prophylaktische Maßnahmen umfassen die bilaterale subkutane Mastektomie (eventuell mit Sofortrekonstruktion) sowie die bilaterale Salpingo-oophorektomie.
- BRCA-mutierte Tumoren sprechen aufgrund des defekten HRR-Systems (homologe rekombinante Reparatur) besonders gut auf eine platinhaltige Chemotherapie an. Bei Ovarialkarzinomen ist speziell die Analyse des Tumors auf somatische BRCA-Mutationen eine Voraussetzung für eine Therapie mit Poly-ADP-ribose-polymerase(PARP)-Inhibitoren. Die BRCA-Mutations-Analyse erfolgt dabei in der Pathologie aus dem Tumorgewebe mittels „next generation sequencing“ (NGS).

Korrespondenzadresse

Prim. Univ.-Prof. Dr. S. F. Lax
Institut für Pathologie, LKH Graz Süd-West,
Standort West
Göstingerstrasse 22, 8020 Graz, Österreich
sigurd.lax@medunigraz.at
sigurd.lax@kages.at

Open access funding provided by Medical University of Graz.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. F. Lax gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle

ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. Birch J, Garber J (2012) Li Fraumeni Syndrome. In Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ (Hrsg) WHO Classification of Tumours of the Breast. IARC Press, Lyon, S 183–185
2. Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F et al (2007) Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. J Clin Oncol 25:3985–3990
3. Carcangiu ML, Peissel B, Pasini B et al (2006) Incidental carcinomas in prophylactic specimens in BRCA1 and BRCA2 germ-line mutation carriers, with emphasis on fallopian tube lesions: report of 6 cases and review of the literature. Am J Surg Pathol 30:1222–1230
4. Chenevix-Trench G, Balleine R (2012) Ataxia teleangiectasia. In Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ (Hrsg) WHO Classification of Tumours of the Breast. IARC Press, Lyon, S 186–187
5. Crum CP, Drapkin R, Miron A et al (2007) The distal fallopian tube: a new model for pelvic serous carcinogenesis. Curr Opin Obstet Gynecol 19:3–9
6. Eeles R, Piver S, Lakhani SR et al (2003) BRCA2 syndrome. In: Tavassoli FA, Devilee P (Hrsg) Tumours of the breast and female genital organs. IARC Press, Lyon, S 346–351
7. Eng C, Garber J (2012) Cowden Syndrome. In Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ (Hrsg) WHO Classification of Tumours of the Breast. IARC Press, Lyon, S 188–191
8. Fackenthal JD, Yoshimatsu T, Zhang B et al (2016) Naturally occurring BRCA2 alternative mRNA splicing events in clinically relevant samples. J Med Genet 53:548–558
9. Garg K, Leita MM Jr., Wynveen CA et al (2010) p53 overexpression in morphologically ambiguous endometrial carcinomas correlates with adverse clinical outcomes. Mod Pathol 23:80–92
10. Garg K, Levine DA, Olvera N et al (2013) BRCA1 immunohistochemistry in a molecularly characterized cohort of ovarian high-grade serous carcinomas. Am J Surg Pathol 37:138–146
11. Gayther SA, Pharoah PD (2010) The inherited genetics of ovarian and endometrial cancer. Curr Opin Genet Dev 20:231–238
12. Goldgar D, Eeles R, Easton D et al (2003) BRCA1 syndrome. In: Tavassoli FA, Devilee P (Hrsg) Tumours of the breast and female genital organs. IARC Press, Lyon, S 338–345
13. Goldgar D, Stratton MR (2003) Familial aggregation of cancers of the breast and female genital organs. In: Tavassoli FA, Devilee P (Hrsg) Tumours of the breast and female genital organs. IARC Press, Lyon, S 336–337
14. Gonzalez-Angulo AM, Timms KM, Liu S et al (2011) Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. Clin Cancer Res 17:1082–1089
15. Hartman AR, Kaldate RR, Sailer LM et al (2012) Prevalence of BRCA mutations in an unselected population of triple-negative breast cancer. Cancer 118:2787–2795
16. Helder-Woolderink JM, Blok EA, Vasen HFA, Hollema H, Mourits MJ, De Bock GH (2016) Ovarian cancer in Lynch syndrome. A systematic review. Eur J Cancer 55:65–73
17. Jarhelle E, Riise Stensland HM, Maehle L et al (2017) Characterization of BRCA1 and BRCA2 variants found in a Norwegian breast or ovarian cancer cohort. Fam Cancer 16:1–16
18. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington S et al (Hrsg) (2014) Tumours of the female reproductive organs. IARC Press, Lyon
19. Meisel JL, Hyman DM, Garg K et al (2014) The performance of BRCA1 immunohistochemistry for detecting germline, somatic, and epigenetic BRCA1 loss in high-grade serous ovarian cancer. Ann Oncol 25:2372–2378
20. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF et al (2016) Inherited mutations in women with ovarian carcinoma. JAMA Oncol 2:482–490
21. Pennington KP, Swisher EM (2012) Hereditary ovarian cancer: beyond the usual suspects. Gynecol Oncol 124:347–353
22. Petrucelli N, Daly MB, Pal T (1993) BRCA1- and BRCA2-associated hereditary breast and ovarian cancer. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LH, Bird TD, Ledbetter N, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K (Hrsg) GeneReviews(R), Seattle
23. Piek JM, Van Diest PJ, Zweemer RP et al (2001) Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. J Pathol 195:451–456
24. Rambau PF, Duggan MA, Ghatage P, Warfa K, Steed H, Perrier R, Kelemen LE, Köbel M (2016) Significant frequency of MSH2/MSH6 abnormality in ovarian endometrioid carcinoma supports histotype-specific Lynch syndrome screening in ovarian carcinomas. Histopathology 69(2):288–297
25. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL et al (2002) Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. N Engl J Med 346:1616–1622
26. Roy R, Chun J, Powell SN (2012) BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. Nat Rev Cancer 12:68–78
27. Sanford RA, Song J, Gutierrez-Barrera AM et al (2015) High incidence of germline BRCA mutation in patients with ER low-positive/PR low-positive/HER-2 neu negative tumors. Cancer 121:3422–3427
28. Soslow RA, Han G, Park KJ et al (2012) Morphologic patterns associated with BRCA1 and BRCA2 genotype in ovarian carcinoma. Mod Pathol 25:625–636
29. Suryavanshi M, Kumar D, Panigrahi MK et al (2016) Detection of false positive mutations in BRCA gene by next generation sequencing. Fam Cancer. doi:10.1007/s10689-016-9955-8
30. Warner E, Foulkes W, Goodwin P et al (1999) Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in unselected Ashkenazi Jewish women with breast cancer. J Natl Cancer Inst 91:1241–1247
31. Werness BA, Ramus SJ, Diciocco RA et al (2004) Histopathology, FIGO stage, and BRCA mutation status of ovarian cancers from the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. Int J Gynecol Pathol 23:29–34
32. Wilson JRF, Bateman AC, Hanson H, An Q, Evans G, Rahman N, Jones JL, Eccles MD (2010) A novel HER2-positive breast cancer phenotype arising from germline TP53 mutations. J Med Genet 47(11):771–774

Roboter assistiert bei MRT-geführter Prostatabiopsie

Ein ferngesteuerter Roboter zur MRT-gestützten Prostatapunktion steht jetzt den Medizinern am Universitätsklinikum Leipzig zur Verfügung. Es ist die deutschlandweit erste Installation eines solchen Systems.

Am Universitätsklinikum Leipzig (UKL) können sich die Ärzte bei der Prostatabiopsie mit Hilfe der Magnetresonanztomographie (MRT) von einem kompakten ferngesteuerten Roboter assistieren lassen. Das neue System sei erheblich einfacher in der Handhabung und schneller, das zeigten bereits die ersten Einsätze, teilt das Universitätsklinikum mit. Die Bereiche in der Prostata, in denen Tumoren vermutet werden, seien vergleichsweise klein. Sie müssten bisher umständlich über ein manuelles Führungssystem angezielt werden. Der Patient liege bis zu einer Stunde bäuchlings im MRT, besonders die zweite Hälfte der Prozedur werde von vielen Patienten als belastend empfunden.

Mit dem neuen Verfahren hingegen halbiere sich perspektivisch die Zeit, denn man könne jetzt das Ziel direkt über die vom MRT gelieferten Bilder anvisieren. Mit technischer Präzision werde der beste Zugangsweg automatisch eingestellt. Die vielen bisherigen Annäherungsschritte, die eine Menge Zeit kosteten, fielen weg. Auch könne man nun auch Proben aus mehreren Läsionen viel schneller hintereinander entnehmen. Den eigentlichen Einstich, wird in der Mitteilung der UKL betont, nehme jedoch immer der Arzt selbst vor, niemals der Roboter. Gefertigt ist der mechanische Assistent aus speziellem Kunststoff, alle beweglichen Teile werden pneumatisch gesteuert. Entwickelt wurde er von der Firma „Sotera Medical“ in enger Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Radboud im niederländischen Nijmegen.

Quelle: Universitätsklinikum Leipzig
www.uniklinikum-leipzig.de